

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН КОЖИ

Чибирова Т.Т., Ислаев А.А.

*Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН»,
Владикавказ, e-mail: tamaramerdenova@mail.ru*

Регенерация повреждений кожи – это динамичный и сложный многофазный процесс, который включает скоординированные взаимодействия между факторами роста, цитокинами, хемокинами и различными клетками. Любой сбой на этих этапах может привести к хронизации раны с образованием аномального рубца. Одним из подходов, направленных на разработку новых терапевтических подходов к лечению ран, стало лечение стволовыми клетками. В статье были сопоставлены данные зарубежных работ, отражающих основные направления лечения ран мезенхимально-стволовыми клетками, полученными из костного мозга (МСК-КМ), пуповины (МСК-ПК) и жировой ткани (МСК-ЖТ) на регенерацию кожи после повреждения. Анализ клинических и экспериментальных данных показал, что аутологичная трансплантация МСК способствует полноценной регенерации на всех этапах заживления раны. Известно, что МСК-ЖТ имеет преимущественно адипогенную дифференцировку, по сравнению с МСК-КМ и МСК-ПК, при этом, их мультипотентные свойства обладают большим потенциалом для восстановления эктодермальной и эндодермальной ткани. Ряд трудностей получения и выделения оптимизированного пула МСК высокой чистоты ограничивает внедрение новых методов лечения. Также необходимо усовершенствование методов доставки МСК и определение идеального источника для клинического применения их при заживлении ран.

Ключевые слова: регенерация кожи, раны, хронические раны, мезенхимальные стволовые клетки, стромальные клетки, секретом мезенхимальных стволовых клеток

THE EXPERIENCE OF DIFFERENT ORIGIN MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN SKIN WOUND HEALING

Chibirova T.T., Islaev A.A.

*Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences,
Vladikavkaz,*

Regeneration of skin injuries is a dynamic and complex multiphase process involving coordinated interactions between growth factors, cytokines, chemokines and various cells. Any failure in these stages can lead to wound chronicity with the formation of an abnormal scar. One of the approaches aimed at developing new therapeutic approaches to wound care has been stem cell therapy. The article compared the data of foreign works, reflecting the main directions of wound treatment with mesenchymal stem cells derived from bone marrow (MSC-BM), umbilical cord (MSC-UC) and adipose tissue (MSC-AT) on skin regeneration after injury. Analysis of clinical and experimental data showed that autologous MSCs transplantation promotes full regeneration at all stages of wound healing. It is known that MSCs-AT have predominantly adipogenic differentiation as compared to MSC-BM and MSCs-UC, with their multipotent properties having great potential for regeneration of ectodermal and endodermal tissue. A number of difficulties in obtaining and isolating an optimized pool of MSCs of high purity, limits the introduction of new methods of treatment. It is also necessary to improve the methods of MSCs delivery and determine the ideal source for their clinical application in wound healing.

Keywords: skin regeneration, wounds, chronic wounds, mesenchymal stem cells, stromal cells, mesenchymal stem cell secretion

Нормальное заживление ран представляет собой динамичный и сложный многофазный процесс, включающий скоординированные взаимодействия между факторами роста, цитокинами, хемокинами и различными клетками. Любой сбой на этих этапах может привести к хронизации раны с образованием аномального рубца. Такие повреждения кожи влияют на качество жизни пациентов и требуют повторного лечения. Таким образом, много усилий было направлено на разработку новых терапевтических подходов к лечению ран. Одним из таких

подходов стало лечение стволовыми клетками. Оно продемонстрировало значительный потенциал для улучшения скорости и качества заживления ран и регенерации кожи. Тем не менее, есть много проблем с использованием стволовых клеток для регенерации кожи [1].

В данном обзоре приведен анализ современных подходов, методов лечения ран и профилактики образования рубцов с применением постнатальных стволовых клеток на примере мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга. (МСК-КМ) мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (МСК-ЖТ), включая стромально-васкулярную фракцию (СВФ), и мезенхимальных стволовых клеток, полученных с пуповины человека (МСК-ПК)

Рана – это любое нарушение нормальной структуры кожи, которое может развиваться вследствие травматизации тканей, от длительного давления или недостаточного кровообращения и приводит к нарушению связи в тканях тела [2]. Клинически раны делят на острые и хронические. Раны, нарушающие целостность мягких тканей и закрывающиеся спонтанно в результате своевременного и упорядоченного прогрессирования (между 4 и 6 неделями), классифицируются как острые. Хронические раны могут образовываться вследствие инфекции, воздействия физических агентов, воспаления и опухолей. В отличие от острых ран заживление хронических замедлено (более 12 недель) из-за длительного патологического воспаления [3]. Заживление дермальных ран представляет собой высокодинамичный процесс, включающий взаимодействие между клетками эпидермиса, дермы, внеклеточного матрикса (ВКМ) и белков плазмы (координируемые цитокинами и факторами роста) [4]. Он состоит из координации трех перекрывающихся, но различных фаз – воспаления, пролиферации и ремоделирования – и регулируется секрецией различных факторов роста, цитокинов и хемокинов [5]. Нарушение клеточных и молекулярных сигналов на какой-либо из этих стадий может привести к образованию хронических ран (рис.1). Хронические раны характеризуются большим количеством клеток Лангерганса, нейтрофилов, провоспалительных макрофагов и протеаз, которые не только расщепляют компоненты дермального ВКМ, но также разрушают факторы роста и цитокины (например, $\text{TNF-}\beta$) [6].



Рис. 1. Обобщенная схема процесса хронизации ран кожи

Непосредственной целью репарации является достижение гомеостаза и целостности тканей. Активное распространение получила регенеративная медицина на основе применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [7, 8]. Значительный интерес к применению стволовых клеток связан с их способностью к самообновлению и дифференцировке во множество типов клеток, что имеет решающее значение для физиологического обновления и регенерации тканей после повреждения [9]. Большинство стволовых клеток, используемых в регенерации кожи и заживлении ран, представляют собой взрослые стволовые клетки, так как они обладают значительной пролиферативной способностью, долгосрочным потенциалом самообновления и способностью дифференцироваться в другие популяции. Они обнаружены в различных тканях, включая кожу, сердце, печень, головной мозг и костный мозг. Среди различных типов взрослых стволовых клеток особое внимание привлекли мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и стромальные клетки жирового происхождения (АСК) как метод для усиления регенерации тканей [10]. Однако определение оптимального источника, способа обработки и введения МСК в реальной клинической ситуации все еще остается проблемой для их применения в заживлении ран [11].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК): общие эффекты. МСК определяются как мультипотентные СК, обладающие способностью к самообновлению и дифференцировке в различные линии тканей, образующие клетки, включая хондроциты, миоциты, остеобласты, теноциты и адипоциты. МСК характеризуются экспрессией маркеров клеточной поверхности, включая CD 44+, CD 90+, CD 73+, CD 105+ и отрицательный по маркерам, включая HLA DR, CD45, CD 14, CD 34.[12] МСК, полученные из различных участков (костный мозг, жировая ткань, амниотическая жидкость, пуповинная кровь и дерма), считаются источником для

терапевтических подходов из-за их многолинейной дифференциации, высокой частоты, легкости выделения и характеристик, а также способности МСК мигрировать в место повреждения [13]. Эти клетки участвуют во всех трех фазах процесса заживления ран за счет иммуномодуляции, выработки факторов роста, которые усиливают неоваскуляризацию, реэпителизацию и стимулируют ангиогенез [14]. В исследованиях сообщалось, что при введении МСК происходит ускоренное закрытие раны и усиливается миграция дермальных фибробластов и кератиноцитов. Также комбинация мезенхимальных стволовых клеток человека (МСКЧ) и фактора роста фибробластов в модели дефекта кожи улучшало заживление кожных ран, поскольку МСКЧ могут дифференцироваться в эпителий. МСК секретируют растворимые факторы, индуцирующие пролиферацию, миграцию и хемотаксис дермальных фибробластов. Во время нормального процесса заживления ран ангиогенез является одной из наиболее важных стадий, на которой МСК секретируют различные проангиогенные факторы, такие как VEGF, для стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток и формирования новых сосудов [15]. Недавнее исследование показало, что локальная трансплантация МСК улучшает заживление кожных ран посредством VEGF-паракрина, секретируемого из МСК. Механическая нагрузка МСК приводит к паракринной стимуляции ангиогенеза, скорее всего, за счет регуляции сети из нескольких ангиогенных молекул. Экспериментальные исследования установили, что МСК могут управлять воспалительной реакцией после повреждения ткани [16]. Также было описано, что МСК способны модулировать аллогенные ответы иммунных клеток за счет снижения секреции TNF- α и интерферона- γ (IFN- γ) [17]. Лечение ожоговых поражений, особенно тяжелых, всегда было сложной проблемой, однако применение МСК оказывало благотворное терапевтическое воздействие на заживление ожоговых ран. Отчет о радиационных ожогах показал эффективность нового терапевтического подхода, сочетающего хирургию и местную клеточную терапию с использованием аутологичных МСК.[18] Проведено клиническое исследование новой методики лечения хронической длительно незаживающей раны (диабетической язвы) с использованием аутоотрансплантата, состоящего из аутологических фибробластов кожи на биodeградируемой коллагеновой мембране (Коладерм) в сочетании с аутологичными МСК, полученными из костного мозга пациента. Рана показала устойчивое общее уменьшение размера и увеличение васкуляризации дермы и толщины дермы раневого ложа через 29 дней комбинированного лечения[19]. МСК также могут ингибировать экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММП)-1, которая предотвращает деградацию ВКМ и может способствовать пролиферации фибробластов – процесс, который нарушается в хронических ранах [5]. В исследованиях также было показано, что основные терапевтические преимущества МСК не ограничиваются исключительно их межклеточными

взаимодействиями. МСК секретируют широкий спектр биоактивных молекул, включая белки, нуклеиновые кислоты, протеасомы, экзосомы, микроРНК и мембранные везикулы, известные под общим названием секретом, в ответ на окружающую среду. Далее секретом МСК (MSC-S) влияет на соседние клетки и регулирует множество биологических процессов. В настоящее время паракринные или трофические свойства рассматриваются как первичные пути терапевтического действия МСК. Хотя МСК, происходящие из разных органов, имеют общие фенотипические и регенеративные характеристики, их секретом различен и зависит от их происхождения, что, следовательно, может привести к разным терапевтическим возможностям [20].

Несомненно, многие исследования показали, что мезенхимальные клетки считаются подходящими кандидатами для клеточных терапевтических подходов, но, несмотря на развитие терапии на основе МСК, существует ряд ограничений в их использовании. Одним из потенциальных ограничений в применении МСК для лечения является их низкая жизнеспособность после имплантации, что ограничивает долгосрочный профиль безопасности. Однако были разработаны некоторые стратегии для улучшения выживаемости трансплантированных МСК [21]. Способность МСК к самообновлению и их молекулярный механизм неизвестны, и до сих пор неясно, как расширение культуры изменяет клеточный состав и функцию популяций [22].

Влияние мезенхимально-стволовых клеток, полученных из костного мозга на заживление ран. (МСК-КМ). МСК-КМ считаются основным источником МСК у взрослых и хорошим кандидатом для лечения различных типов ран [23]. Доклинические исследования с использованием аутологичных МСК-КМ показали потенциальный терапевтический эффект этих клеток в восстановлении дермы и уменьшении рубцевания при хронических ранах [24]. Было подтверждено, что МСК-КМ улучшают показатели, связанные с заживлением ран, за счет увеличения реэпителизации и толщины регенерированного эпидермиса [25]. Ван и др. продемонстрировали, что трансплантация аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга, может способствовать ускорению заживления ран у крыс с диабетом [26]. Культивированные аутологичные МСК-КМ, доставляемые в раны с помощью системы распыления фибрина, могут способствовать заживлению кожных ран у мышей и человека [27]. Исследование на 8 пациентах, чьи незаживающие диабетические язвы лечили комбинацией стволовых клеток костного мозга, тромбоцитов, фибринового клея и коллагенового матрикса, показало успешное заживление у трех пациентов и значительное восстановление у оставшихся пяти пациентов [28]. Ву и др. обнаружили, что МСК-КМ улучшают заживление ран у мышей без диабета, способствуя реэпителизации, клеточной инфильтрации. Кроме того, исследование показало, что циркулирующие костномозговые

МСК, находящиеся в периваскулярных участках в критически ишемизированной ткани, проявляют паракринную функцию и усиливают микрогемодинамику. Эти эффекты были опосредованы ангиогенезом и ангиогенезом, что способствовало регенерации сосудов [29]. Было показано, что МСК-КМ увеличивают миграцию фибробластов и кератиноцитов и усиливают ангиогенез путем повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста гепатоцитов (HGF) (рис 2).

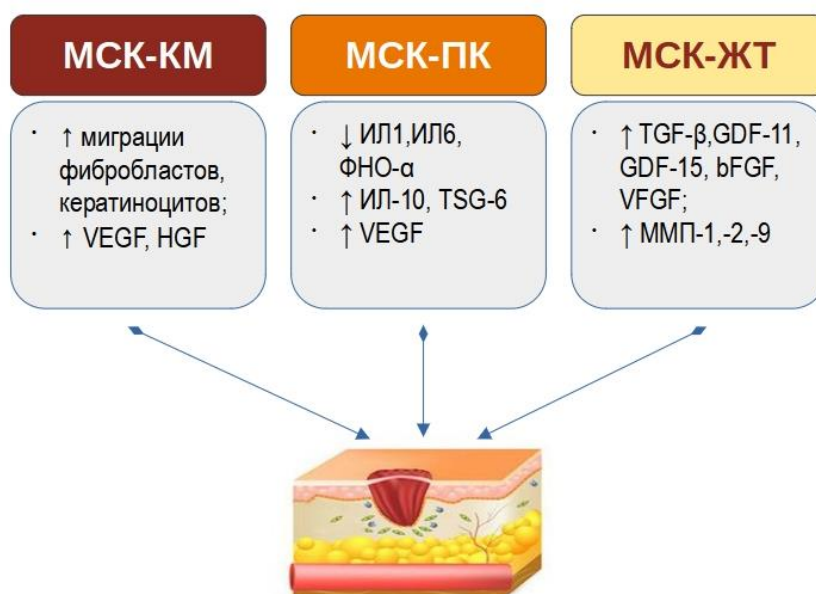


Рис. 2. Схематическое изображение эффектов МСК, взятых из разных источников на заживление ран

МСК-КМ успешно могли бы применяться в клинической практике, но существенным препятствием для клинического использования является их выделение, которое требует получения аспирата костного мозга. Эта процедура может вызвать побочные эффекты у пациентов и не позволяет получить достаточное количество клеток, необходимых для лечения [5].

Влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови человека, на заживление ран (МСК-ПК). МСК-ПК демонстрируют многообещающие терапевтические эффекты благодаря иммунологической совместимости, длительному выживанию, потенциалу разнонаправленной дифференцировки и простоте выделения. Эксперименты *in vitro* показали, что лечение диабетических ран с помощью МСК-ПК демонстрирует более высокую пролиферацию клеток и синтез коллагена по сравнению с фибробластами [30]. Аналогичное наблюдение показало, что трансплантация МСК-ПК ускоряет закрытие ран у мышей с диабетом. При трансплантации МСК-ПК в кожные раны крыс заживление ран происходило значительно быстрее на фоне заметного снижения количества инфильтрированных

воспалительных клеток и уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-а, а также увеличения уровня ИЛ-10 и ТСГ-6 в ране (рис 2).

Кроме того, МСК-КМ повышали уровень VEGF в тяжелых ожоговых ранах и стимулировали раневой ангиогенез. Раны крыс, обработанные МСК пуповины человека, показали меньшее количество воспалительных клеток и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухоли (ФНО), что способствовало ускоренному заживлению. Выбор МСК-ПК для применения при заживлении ран имеет преимущества перед МСК-КМ, что обусловлено простотой их выделения и получением большего количества клеток [31].

Влияние мезенхимально-стволовых клеток, полученных из жировой ткани на заживление ран (МСК-ЖТ) Мультипотентные мезенхимальные/стромальные стволовые клетки (МСК) были идентифицированы как остаточные стволовые клетки почти во всех взрослых органах, особенно в жировой ткани (ЖТ). Эти клетки *in vitro* обладают типичными характеристиками мезенхимальных клеток и изолированы в составе стромально-васкулярной фракции (СВФ) [32]. МСК-ЖТ являются более пролиферативными клетками и обладают иммуносупрессивными свойствами, которые способны инактивировать Т-клетки [33, 34]. Также известно, что МСК-ЖТ имеет преимущественно адипогенную дифференцировку, по сравнению с МСК-КМ и пуповины МСК-ПК. Однако их мультипотентные свойства обладают большим потенциалом для восстановления экто- и энтодермальной ткани [34, 35].

Как свидетельствует большинство сообщений, МСК-ЖТ способны секретировать богатый секретом, благодаря чему происходит пролиферация и дифференцировка клеток, миграция и улучшение защиты клеток и микроокружения [36, 37] Этот секретом соответствует группе трофических факторов, таких как цитокины, факторы роста и хемокины, которые позволяют МСК-ЖТ действовать преимущественно через паракринные эффекты, а не посредством клеточной компенсации. Используемый в качестве экзосом, этот секретом открыл путь к недавно появившейся бесклеточной терапии [37, 38]. МСК-ЖТ были идентифицированы в подкожной клетчатке [39]. Их присутствие позволяет нам ожидать, что они будут играть ключевую роль в восстановлении и регенерации кожи. Выявляясь в базальном слое, они самообновляются и дифференцируются, постоянно заселяя эпидермис кератиноцитами, фибробластами и меланоцитами [40] Эти клетки могут влиять на физиологические характеристики поврежденной кожи и обладают большой способностью к миграции и рекрутированию в раневые участки [41]. Наконец, изменения клеточного состава дермы и способности различных эпителиальных клеток секретировать специфические факторы роста, такие как TGF- β , GDF11, GDF15, b-FGF, VEGF, MMP-1, MMP-2, MMP-9 и белки внеклеточного матрикса (ECM), обеспечивают возможность установления баланса

между регенерацией клеток и омоложением клеток в микроокружении [32] (рис 2).

Целью регенерации кожи является достижение структурной и функциональной реконструкции, уменьшение образования рубцов и улучшение качества заживления ран. Терапия на основе стволовых клеток положила начало новой и мощной стратегии лечения ожогов и ран. Было показано, что стволовые клетки обладают значительным потенциалом в регенерации тканей кожи, поскольку эти клетки могут не только регенерировать утраченные ткани, но и способствовать заживлению ран паракринным путем. Последние данные показали, что мезенхимальные стволовые клетки обеспечивают уникальную и эффективную поддержку для стимуляции процесса заживления ран при хронических ранах. В конечном счете, эти клетки обладают способностью подавлять чрезмерное воспаление и уменьшать рубцевание, одновременно стимулируя ангиогенез *de novo* в раневом ложе, что приводит к многообещающим результатам при заживлении хронических ран. Несмотря на быстрый прогресс в оценке эффективности трансплантации МСК для заживления ран, еще предстоит решить несколько вопросов. Клинические данные показали, что аутологичная трансплантация МСК способствует заживлению на всех этапах заживления раны. Однако сбор и выделение оптимизированного пула МСК высокой чистоты препятствует развитию новых методов лечения. Таким образом, характеристика МСК с нишевыми факторами по-прежнему остается сложной задачей для исследователей. Чтобы преодолеть эти ограничения, необходимо понимание клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе действия стволовых клеток. Впоследствии необходимо усовершенствование методов доставки стволовых клеток и определение идеального источника для клинического применения этих клеток при заживлении ран. Кроме того, отсутствует информация об отдаленных результатах лечения кожных ран с использованием таких регенеративных методов лечения. Благодаря развитию клеточной биологии, тканевой инженерии и регенеративной медицины в ближайшее время эти вопросы будут решены.

Список литературы

1. Nourian Dehkordi A., Mirahmadi Babaheydari F., Chehelgerdi M., Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2019. V. 10. Is. 1. P.111. DOI: 10.1186/s13287-019-1212-2.
2. Reinke J.M., Sorg H. European surgical research. 2012. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012. Vol 49. Is. 1. P. 35-43. DOI: 10.1159/000339613.
3. Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 2009. V. 37. Is. 5. P. 1528-1542. DOI:

10.1177/147323000903700531.

4. Gantwerker E.A., Hom D.B. Skin: histology and physiology of wound healing. Clin. Plast. Surg. 2012. V.39. Is. 1. P. 85-97. DOI: 10.1016/j.cps.2011.09.005.
5. Kosaric N., Kiwanuka H., Gurtner G. Stem Cell Therapies for Wound Healing Geoffrey Expert Opinion on Biological Therapy. 2019. V. 19. Is. 6. P. 575-585. DOI: 10.1080/14712598.2019.1596257.
6. Wilkinson H.N., Hardman M.J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020. V.10. Is. 9. P. 200223. DOI: 10.1098/rsob.200223.
7. Turner N.J., Badylak S.F. The Use of Biologic Scaffolds in the Treatment of Chronic Nonhealing Wounds. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015 V.4. Is. 8. P. 490-500. DOI: 10.1089/wound.2014.0604.
8. Duscher D., Barrera J., Wong V.W., Maan Z.N., Whittam A.J., Januszyk M., Gurtner G.C. Stem Cells in Wound Healing: The Future of Regenerative Medicine? A Mini-Review. Gerontology. 2016. V.62. Is. 2. P 216-225. DOI: 10.1159/000381877.
9. Li D.J., Shen C., Sun T.J., Zhang L., Deng H.P., JK Chai. Mesenchymal stem cells promote incision wound repair in a mouse model. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2017. V. 16. Is. 6 DOI: 10.4314/tjpr.v16i6.15.
10. Ojeh N., Pastar I., Tomic-Canic M., Stojadinovic O. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. Int. J. Mol. Sci. 2015. V. 16. P: 25476-25501. DOI: 10.3390/ijms161025476.
11. Butler K.L., Gerverman J., Ma H., Fischman A., Yu Y.M., Bilodeau M., Rad A.M., Bonab A.A., Tompkins R.G., Fagan S.P.. Stem cells and burns: review and therapeutic implications. J. Burn. Care Res. 2010. V.31. Is. 6. P. 874-881. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181f9353a.
12. Lv F.J., Tuan R.S., Cheung K.M.C., Leung V.Y.L. Concise review: The surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. Stem. Cells. 2014. V. 32. Is. 6. P 1408–1419. DOI: 10.1002/stem.1681.
13. Phinney D.G. Functional heterogeneity of mesenchymal stem cells: implications for cell therapy. J. Cell. Biochem. 2012. V. 113. P. 2806-2812. DOI: 10.1002/jcb.24166.
14. Balaji S., Keswani S.G., Crombleholme T.M. The role of mesenchymal stem cells in the regenerative wound healing phenotype. Adv. Wound Care. 2012. V. 1. P. 159-165. DOI: 10.1089/wound.2012.0361.
15. Lee D.E., Ayoub N., Agrawal D.K. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: Novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. Stem. Cell. Res. 2016. V. 7. Is. 37. [Электронный ресурс]. URL: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-016-0303-6> (дата обращения: 20.12.2022).

16. An Y., Liu W.J., Xue P., Ma Y., Zhang L.Q., Zhu B., Qi M., Li L.Y., Zhang Y.J., Wang Q.T. Autophagy promotes MSC-mediated vascularization in cutaneous wound healing via regulation of VEGF secretion article. *Cell. Death Dis.* 2018. V.9. P. 58. DOI: 10.1038/s41419-017-0082-8.
17. Qiu X., Liu J., Zheng C., Su Y., Bao L., Zhu B., Liu S., Wang L., Wang X., Wang Y., Zhao W., Zhou J., Deng Z., Liu S., Jin Y. Exosomes released from educated mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing via promoting angiogenesis. *Cell. Prolif.* 2020 V.53. Is. 8. P. 12830. DOI: 10.1111/cpr.12830.
18. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E., Carsin H., Huet C., Clairand I., Bottollier-Depois J.F., Chapel A., Ernou I., Gourven M., Boutin L., Hayden A., Carcamo C., Buglova E., Joussemet M., de Revel T., Gourmelon P. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen. Med.* 2007. V. 2. Is. 5. P 785-794. DOI: 10.2217/17460751.2.5.785.
19. Vojtassák J., Danisovic L., Kubes M., Bakos D., Jarábek L., Ulicná M., Blasko M. Autologous biograft and mesenchymal stem cells in treatment of the diabetic foot. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006. V. 27(2). P. 134-137.
20. Ahangar P., Mills S.J., Cowin A.J. Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging. Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 7038. DOI: 10.3390/ijms21197038.
21. Lee S., Choi E., Cha M.J., Hwang K.C. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2015. P. 632902. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25722795/> (дата обращения: 20.12.2022). DOI:10.1155/2015/632902.
22. Otero-Viñas M., Falanga V. Mesenchymal stem cells in chronic wounds: the spectrum from basic to advanced therapy. *Adv Wound Care.* 2016. V. 21. P 149-163. DOI: 10.1089/wound.2015.0627.
23. Liu R., Dong R., Chang M., Liang X., Wang H.C. Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Diabetic Wound: From Basic Study to Clinical Application. *Front Endocrinol.* 2022 V.11. Is. 13. P. 882469. DOI: 10.3389/fendo.2022.882469.
24. Li Q., Wang D., Jiang Z., Li R., Xue T., Lin C., Deng Y., Sunn Y.J. Advances of hydrogel combined with stem cells in promoting chronic wound healing *Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.* 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2022.1038839/full> (дата обращения: 20.12.2022). DOI: 10.3389/fchem.2022.1038839.
25. Abdel-Gawad DRI, Moselhy WA, Ahmed RR, Al-Muzafar HM, Amin KA, Amin MM, El-Nahass ES, Abdou KAH. Therapeutic effect of mesenchymal stem cells on histopathological,

immunohistochemical, and molecular analysis in second-grade burn model. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2021 V. 12. Is. 1. P. 308. DOI: 10.1186/s13287-021-02365-y.

26. Wan J., Xia L., Liang W., Liu Y., Cai Q. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes delayed wound healing in diabetic rats. *J Diabetes Res.* 2013. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671884/> (дата обращения: 20.12.2022). DOI: 10.1155/2013/647107.

27. Falanga V., Iwamoto S., Chartier M., Yufit T., Butmarc J., Koultab N., Shrayder D., Carson P.. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng.* 2007. V.13. P. 1299-1312. DOI: 10.1089/ten.2006.0278.

28. Ravari H., Hamidi-Almadari D., Salimifar M., Bonakdaran S., Parizadeh MR., Koliakos G. Treatment of non-healing wounds with autologous bone marrow cells, platelets, fibrin glue and collagen matrix. *Cytherapy.* 2011. V.13. P. 705-711. DOI: 10.3109/14653249.2011.553594.

29. Schlosser S., Dennler C., Schweizer R., Eberli D., Stein JV., Enzmann V., Giovanoli P., Erni D., Plock JA. Paracrine effects of mesenchymal stem cells enhance vascular regeneration in ischemic murine skin. *Microvasc. Res.* 2012. V. 83. P. 267-275. DOI: 10.1016/j.mvr. 2012.02.011.

30. Jung J.A., Yoon Y.D., Lee H.W., Kang S.R., Han S.K. Comparison of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with healthy fibroblasts on wound-healing activity of diabetic fibroblasts. *Int. Wound J.* 2018. V. 15 n.1. P. 133-139. DOI: 10.1111/iwj.12849.

31. Shrestha C., Zhao L., Chen K., He H., Mo Z. Enhanced healing of diabetic wounds by subcutaneous administration of human umbilical cord derived stem cells and their conditioned media. *Int. J. Endocrinol.* 2013. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089612/> (дата обращения: 20.12.2022). DOI: 10.1155/2013/592454.

32. Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 14,21. Is. 4. P. 1306. DOI: 10.3390/ijms21041306.

33. Jacobs S.A., Pinxteren J., Roobrouck V.D., Luyckx A., van't Hof W., Deans R., Verfaillie C.M., Waer M., Billiau A.D., Van Gool S.W. Human multipotent adult progenitor cells are nonimmunogenic and exert potent immunomodulatory effects on alloreactive T-cell responses. *Cell. Transplant.* 2013. V. 14,21. Is. 4. P. 1915-28. DOI: 10.3727/096368912X657369.

34. Pachón-Peña G., Yu G., Tucker A., Wu X., Vendrell J., Bunnell B.A., Gimble J.M. Stromal stem cells from adipose tissue and bone marrow of age-matched female donors display distinct immunophenotypic profiles. *J. Cell. Physiol.* 2011. V. 226. P 843-851. DOI: 10.1002/jcp.22408.

35. Vishnubalaji R., Al-Nbaheen M., Kadalmani B., Aldahmash A., Ramesh T. Comparative investigation of the differentiation capability of bone-marrow- and adipose-derived mesenchymal

stem cells by qualitative and quantitative analysis. *Cell Tissue Res.* 2012. V. 347. Is. 2. P 419-427. DOI: 10.1007/s00441-011-1306-3.

36. Huang S.H., Lin Y.N., Lee S.S., Chai C.Y., Chang H.W., Lin T.M., Lai C.S., Lin S.D. New adipose tissue formation by human adipose-derived stem cells with hyaluronic acid gel in immunodeficient mice. *Int. J. Med. Sci.* 2015. V. 8;12. Is. 2. P 154-62. DOI: 10.7150/ijms.9964.

37. Lombardi F., Palumbo P., Augello F.R., Cifone M.G., Cinque B., Giuliani M. Secretome of Adipose Tissue-Derived Stem Cells (ASCs) as a Novel Trend in Chronic Non-Healing Wounds: An Overview of Experimental In Vitro and In Vivo Studies and Methodological Variables. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 30;20. Is. 15. P. 3721. DOI: 10.3390/ijms20153721.

38. Kucharzewski M., Rojczyk E., Wilemska-Kucharzewska K., Wilk R., Hudecki J., Los M.J. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing. *Eur. J. Pharmacol.* 2019. V. 15. Is. 843. P. 307-315. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.12.012.

39. Marfia G., Navone S.E., Di Vito C., Ughi N., Tabano S., Miozzo M., Tremolada C., Bolla G., Crotti C., Ingegnoli F., Rampini P., Riboni L., Gualtierotti R., Campanella R. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis.* 2015. V. 11. Is. 4. P. 183206. DOI:10.1080/15476278.2015.1126018.

40. Nurkovic J., Dolicanin Z., Mustafic F., Mujanovic R., Memic M., Grbovic V., Skevin A.J., Nurkovic S. Mesenchymal stem cells in regenerative rehabilitation. *J. Phys. Ther. Sci.* 2016. V. 28. Is. 6. P. 1943-1948. DOI: 10.1589/jpts.28.1943.

41. Cappuzzello C., Doni A., Dander E., Pasqualini F., Nebuloni M., Bottazzi B., Mantovani A., Biondi A., Garlanda C., D'Amico G. Mesenchymal Stromal Cell-Derived PTX3 Promotes Wound Healing via Fibrin Remodeling. *J. Invest Dermatol.* 2016. V. 136. Is. 1. P. 293-300. DOI: 10.1038/JID.2015.346.